Aus dem Institut für Anästhesiologie der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. M. Zindler

Die Wirkung von Benzoctamin und Pentazocin auf die Atmung des Menschen in ihrer Auswirkung auf die CO_2-Antwortkurven

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Michael Freitag

1979

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544323_0071

Aus dem Institut für Anästhesiologie der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. M. Zindler

Die Wirkung von Benzoctamin und Pentazocin auf die Atmung des Menschen in ihrer Auswirkung auf die CO_2-Antwortkurven

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Michael Freitag

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Hopf

Referent
gez.: Prof. Dr. Zindler

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Ohnesorge

Druck: Hundt Druck GmbH, Zülpicher Str. 220, 5000 Köln 41, Tel. (0221) 44 41 52

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN:

Abb.	= Abbildung
AMV	= Atemminutenvolumen
bzw.	= beziehungsweise
CO_2	= Kohlendioxid
et al.	= et alii
FKA	= Fortral^R-Kombinations-Anästhesie
i.v.	= intravenös
kg	= Kilogramm
KG	= Körpergewicht
l	= Liter
mg	= Milligramm
Min.	= Minute
mm Hg	= Millimeter Quecksilbersäule
N_2O	= Lachgas, Stickoxydul
O_2	= Sauerstoff
PCO_2	= Kohlendioxidpartialdruck
$PACO_2$	= alveolärer Kohlendioxidpartialdruck
$PaCO_2$	= arterieller Kohlendioxidpartialdruck
s.	= siehe
S.	= Seite
Tab.	= Tabelle
vgl.	= vergleiche
VP	= Versuchsperson

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	Einleitung und Fragestellung	1
2.	Methodik und Versuche	3
2.1.	Theoretische Grundlagen	3
2.2.	Versuchsaufbau	7
2.3.	Vorgehen während der Versuche	8

Freitag, Michael

Die Wirkung von Benzoctamin und Pentazocin auf die Atmung des Menschen in ihrer Auswirkung auf die CO_2-Antwortkurve.

1978. 46 S. 8°
Düsseldorf, Univ., Med. Fak., Diss. v. 1979

. den
ntazo

3.6.	Änderung der subjektiven Atemanstrengung nach Benzoctamin und Pentazocin	30
3.7.	Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz vor und nach Benzoctamin und Pentazocin	31
3.8.	Nebenreaktionen während der Versuche	32
4.	Diskussion	34
5.	Zusammenfassung	38
6.	Literaturverzeichnis	40
7.	Danksagungen	45
8.	Lebenslauf	46

1. Einleitung und Fragestellung

Die vorliegende Untersuchung bezieht sich auf ein neues Narkoseverfahren - die sog. Fortral ^{R}-Kombinations-Anästhesie (FKA) - bei dem Benzoctamin (Tacitin^{R}) und Pentazocin (Fortral^{R}) sowie Lachgas verwandt werden. Das Verfahren ist 1973 von Seidat für Eingriffe der mittleren und kleinen Chirurgie entwickelt und 1976 vorgestellt worden. Der Vorteil dieses Narkoseverfahrens soll u.a. darin liegen, daß eine Spontanatmung des Patienten während der Narkose möglich sei. Bekanntlich bewirken alle mophinartigen Analgetika (Opioide) gleichzeitig mit der Analgesie eine dosisabhängige Atemdepression, die ihre Verwendung bei der Narkose einschränkt, bzw. eine assistierte oder kontrollierte Beatmung des Patienten erforderlich macht. So wird bei der sehr häufig angewandten Neuroleptanalgesie mit dem Opioid Fentanyl, dem Neuroleptikum Dehydrobenzperidol und Lachgas routinemäßig künstlich beatmet. Auch bei allen Inhalationsnarkosen wird in der Regel künstlich beatmet oder die Atmung des Patienten assistiert. Eine Spontanatmung wäre insofern vorteilhaft, als der Anästhesist die Hände frei hätte, bzw. ein Respirator nicht notwendig wäre. Die mit der Überdruckbeatmung einhergehende Kreislaufdepression würde ebenfalls entfallen.

Pentazocin besitzt eine starke Opiod-agonistische Wirkung mit einem deutlichen und dosisabhängigen atemdepressiven Effekt, der durch eine im Molekül "eingebaute" antagonistische Gruppierung gemildert werden soll. (20/22).

Die Behauptung, die Spontanatmung sei während der FKA trotz einer hohen Pentazocindosis (initial circa 1 mg/kg

ausreichend, beruht auf der Hypothese, daß das vor der Narkose gegebene Benzoctamin (einheitlich 10 mg) atemstimulierend wirke und die pentazocinbedingte Atemdepression ausgleiche.
Aufgabe dieser Arbeit war die Überprüfung dieser Hypothese an neun gesunden Versuchspersonen, denen Benzoctamin und Pentazocin in der für die FKA empfohlenen Dosierung, Applikationsweise und zeitlichen Reihenfolge verabreicht worden war. Die Bestimmung der Atemwirkung der Medikation erfolgt mit Hilfe von CO_2-Antwortkurven. Die dabei gefundenen Daten werden mit den Daten nach alleiniger Pentazocingabe verglichen, die in einer anderen Untersuchungsreihe an den gleichen Versuchspersonen und mit gleicher Methode, aber abweichender Dosierung, erhalten wurden (Untersuchungsreihe Baczko/Schiffmann).

Pentazocin, das Anfang der sechziger Jahre entwickelt worden ist, war bezüglich seiner analgetischen und atemdepressiven Wirkung Gegenstand mehrerer Untersuchungen, wobei es mit anderen Opiaten - meist Morphin - verglichen wurde. Dabei wurde bezüglich der Analgesie und der Atemdepression eine Äquivalenz von etwa 30 mg Pentazocin zu 10 mg Morphin gefunden. [2,22]
Das Benzoctamin, ein Transquilizer aus der Gruppe der dibenzo-bicyclo-Oktadiene, wird bei dem hier besprochenen Narkoseverfahren 30 Minuten vor Narkosebeginn intramuskulär in einer einheitlichen Dosierung von 10 mg als Praemedikation gegeben. Es ist in Bezug auf seine Atemwirksamkeit von Geisler und Rost untersucht worden. Diese Autoren fanden nach i.v. (!) Injektionen von 10 und 20 mg Benzoctamin einen Anstieg der Steilheit der CO_2-Antwortkurven im Sinne der Atemstimulation. Über Parallelverschiebungen der CO_2-Antwortkurven liegen leider keine

Angaben vor. Die sedative Wirkung des Benzoctamins ist geringer als die des deutlich atemdepressiv wirkenden Diazepam (etwa 1/4 bis 1/6), (s. Goldstein und Weiner, 1970). Die Wirkungszeit wird mit vier Stunden angegeben.

2. Methodik und Versuche

2.1. Theoretische Grundlagen

Die Regulation der Atmung durch Atemtiefe (= Zugvolumen) und Atemfrequenz ist ein komplexer Vorgang, bei dem zahlreiche stimulierende Faktoren (= Atemantriebe) und hemmende Faktoren interferieren.
Unter sonst gleichen Bedingungen bewirkt eine bestimmte Änderung eines Atemantriebes eine von der Empfindlichkeit des Atemzentrums abhängige Änderung des Atemminutenvolumens (AMV). Die graphische Darstellung dieser Reiz-Antwort-Beziehung im Koordinatensystem bei verschiedenen Atemreizstärken wird als Atemantwortkurve eines Atemantriebes bezeichnet. Schwellen- und/oder Empfindlichkeitsänderungen des Atemzentrums bewirken eine Parallelverschiebung und/oder Steilheitsänderung der Atemantwortkurve. Diese Veränderungen der Atemantwortkurve sind ein guter Parameter zur Beurteilung der Atemwirksamkeit von Medikamenten.
Eindimensionale Messungen von Ventilationsgrößen wie AMV, Atemfrequenz und auch alveolärer Ventilation geben keine eindeutige Auskunft über Atemdepression, da sie ganz oder teilweise durch Stoffwechseländerungen hervorgerufen sein können. Allerdings hat eine Bradypnoe als qualitatives

Kriterium klinische Bedeutung für die Erkennung einer durch Opiatüberdosierung bedingten Atemdepression.
Als Atemreiz wird aus methodischen und praktischen Gründen der CO_2-Partialdruck (PCO_2) verwandt. Im Prinzip wäre auch der alveoläre Sauerstoffpartialdruck oder der pH-Wert des Blutes als Atemreiz verwendbar; das ist jedoch mit größeren Schwierigkeiten in der praktischen Durchführung verbunden. Die PCO_2-sensible Atmungsregulation stellt infolge ihrer negativen Rückkopplung und ihrer Verbindung mit dem Stoffwechsel einen wichtigen Homoiostasemechanismus der Atmung dar.
Bekanntlich führt eine Erhöhung des arteriellen CO_2-Druckes ($PaCO_2$) zu einer Steigerung der Atmung bezüglich der alveolären Ventilation über eine direkte Stimulierung des Atemzentrums im Hirnstamm.
Wenn man für verschiedene arterielle $PaCO_2$-Werte, bzw. alveoläre $PACO_2$-Partialdrucke die jeweils zugehörigen Atemminutenvolumina in ein Koordinatensystem mit Abszisse $PACO_2$-Graduierung und Ordinate AMV-Graduierung einträgt, erhält man sog. CO_2-Antwortkurven, die reproduzierbar sind. Abb. 1, S. 6, zeigt ein Beispiel einer solchen CO_2-Antwortkurve.

Atemsteigernde Einflüsse führen zu einer Linksverschiebung und/oder Versteilerung, atemhemmende Einflüsse zu einer Rechtsverschiebung und/oder Steilheitsabnahme.
Veränderungen des CO_2-Druckes erhält man entweder durch Anbieten mehrerer Gasgemische unterschiedlichen CO_2-Gehaltes oder durch Rückatmung im geschlossenen System ohne CO_2-Absorber mit kontinuierlich ansteigendem CO_2 durch

Kumulation des aus dem Metabolismus freiwerdenden CO_2. Bei der hier verwandten Methode handelt es sich um eine von Read zuerst beschriebene und von Bellville modifizierte Rückatmungstechnik. Dabei wird die Veränderung der CO_2-Antwortkurve vor und nach pharmakologischer Einwirkung bewertet, so daß eine Atemdepression gemessen und verglichen werden kann.

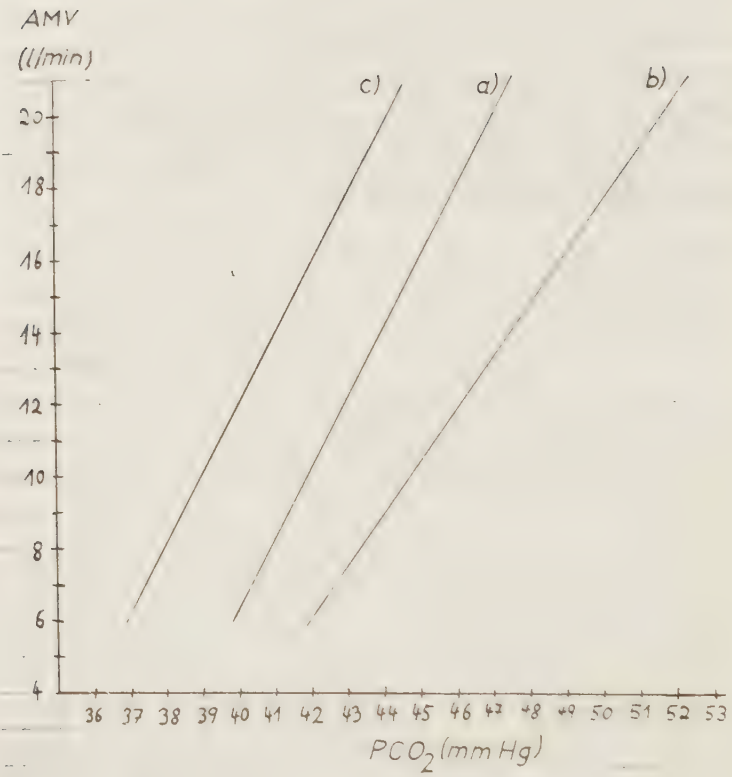


Abb. 1: Beispiele für CO_2-Antwortkurven. Sie zeigen die Abhängigkeit des Atemminutenvolumens vom alveolären PCO_2-Druck unter verschiedenen Bedingungen. Kurve b) ist gegenüber der Ausgangskurve a) abgeflacht, wie z.B. nach Opiaten. Kurve c) ist nach links parallelverschoben, wie z.B. bei Muskelarbeit.
Parallelverschiebung bedeutet additive Zu- oder Abnahme der Ventilation (nach links Zu-, nach rechts Abnahme). Steilheitsänderungen bedeuten multiplikative Zu- oder Abnahmen der Ventilationsantwort bei gegebenem PCO_2. Bei Steilheitszunahme wird die Ventilationsantwort größer, bei -abnahme kleiner.

2.2. Versuchsaufbau

Die Probanden waren während des Versuches mit Hilfe eines Gummimundstückes und y-Stückes über ein geschlossenes Kreissystem an eine zuvor mit Carbogen (95 % O_2 und 5 % CO_2) gefüllte Spirometerglocke angeschlossen worden (Füllungsvolumen entsprach der jeweiligen Vitalkapazität des Probanden). Mundstücknah wurde aus dem Expirationsschlauch durch eine Pumpe 0,5 l/Min. aus dem System abgesaugt und einem CO_2-Analysegerät (Firma Beckmann) zugeleitet und von dort über einen weiteren Schlauch in den Inspirationsschlauch zurückgeführt. Das CO_2-Analysegerät war nach einer Aufwärmzeit von mehr als zwei Stunden mit zwei unterschiedlichen Gasmischungen definierten CO_2-Gehaltes (circa vier und acht Vol. %) geeicht worden und wurde alle zwei Stunden nachgeprüft. Der jeweils höchste Wert auf der digitalen Datenanzeige bzw. der höchste Ausschlag auf dem Meßpapier entsprach dem endexspiratorischen CO_2-Wert (Volumenprozent), der dem alveolären CO_2-Wert gleichgesetzt werden kann. Durch Multiplikation des Volumenprozentwertes CO_2 mit dem um den Wasserdampfdruck im Respirationstrakt reduzierten Barometerstand erhält man den zugehörigen PCO_2-Wert unter BTPS Bedingungen. Gleichzeitig wurden die Atemminutenvolumina über die Exkursion der Spirometerglocke elektronisch gemessen. Die Meßwerte wurden zusammen mit EKG und Herzfrequenzkurven mit Hilfe eines Polygraphen auf Endlospapierstreifen aufgezeichnet. Um Nebenluft zu vermeiden, bekamen die Probanden eine Nasenklemme aufgesetzt.

2.3. Vorgehen während der Versuche

Die Versuche wurden am liegenden Probanden durchgeführt. Um eine Bezugskurve zu gewinnen, wurden zunächst Leerversuche durchgeführt. Neben Atemminutenvolumina (halbminütlich) und kontinuierlichem Volumenprozent CO_2 wurden EKG und Herzfrequenz registriert. Blutdruck wurde vor und nach jedem Rückatmungsversuch gemessen. Zur Adaptation atmete der Proband kurzfristig (2-3 Min.) mit Nasenklemme über Mundstück, ehe das Kreissystem angeschlossen wurde. Der einzelne Rückatmungsversuch wurde bei ansteigendem CO_2 so lange durchgeführt, bis die Ventilation 20 l/Min. überschritt. Dann wurden die CO_2-Antwortkurven als Regressionsgeraden der abgelesenen AMV und CO_2-Werte (nach Umrechnung in PCO_2, s.o.) nach der Methode der kleinsten Quadratsummenabweichungen errechnet. Dabei ergaben sich je nach Atemfrequenz 9 - 12 Meßpunkte. Der PCO_2-Wert, der sich aus dem Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der 20-l-Linie ergab, wurde festgehalten. Wenn die PCO_2-Werte zweier Regressionsgeraden nicht mehr als 0,5 mm Hg auseinanderlagen, so wurde der Mittelwert dieser beiden Kurven als Leerwert genommen und das Mittel der zugehörigen Steigung als mittlere Steigung der Leerkurve. Der Korrelationskoeffizient der Regressionsgeraden für die Leerkurven lag im Durchschnitt bei 0,94.

Nach Ermittlung der Bezugskurve wurden 10 mg Benzoctamin i.m. appliziert. Bei einem Probanden mit 96 kg Körpergewicht betrug die Dosis 15 mg. Zehn und zwanzig Minuten nach Benzoctamin-Injektion wurden jeweils

die CO_2-Antwortkurven bestimmt. Dreißig Minuten nach Benzoctamin-Gabe erfolgte die Pentazocin-Injektion, in der Dosierung von 1 mg/kg KG. Nach Pentazocin erfolgte nach fünf und nach dreißig Minuten wiederum die Ermittlung der CO_2-Antwortkurven. Anschließend wurde die Antagonisierung der Atemdepression nach Benzoctamin-Pentazocin durch Doxapram getestet, was jedoch Thema einer anderen Untersuchung ist.

2.4. Versuchsteilnehmer

Neun gesunde Probanden - zwei weibliche, sieben männliche - nahmen an der Versuchsreihe teil. Ihr Alter lag zwischen 22 und 30 Jahren, im Mittel 24,8 Jahre. Das Gewicht bewegte sich zwischen 50 und 96 kg, im Mittel 70,8 kg. Bei keinem Probanden lagen Anzeichen vor von pulmonaler, kardiovaskulärer, hepatischer, renaler oder diabetischer Erkrankung. Bei einem Probanden bestand bei einer Größe von 1,78 m mit 96 kg KG eine Adipositas.

Kaffee, Tee, Alkohol und Drogen waren den Probanden für den Zeitraum von 24 Stunden vor Versuchsbeginn untersagt. Es handelte sich um Medizinstudenten, Krankenschwestern und -pfleger, die nach eingehender Aufklärung schriftlich ihr Einverständnis erklärt hatten. Alle Probanden hatten an einer früheren Versuchsserie zur Bestimmung der Atemdepression nach Analgetikagabe, u.a. auch nach Pentazocin, teilgenommen (Untersuchungen von Baczko/Schiffmann). Die Ergebnisse beider Versuchsreihen werden am Ende dieser Arbeit miteinander verglichen.

3. Ergebnisse

3.1. Die gemittelten CO_2-Antwortkurven vor und nach Benzoctamin und Pentazocin

Abb. 2, S.12, zeigt die gemittelten CO_2-Antwortkurven vor und nach Benzoctamin und Pentazocin in der oben angegebenen Dosierung. Die CO_2-Antwortkurve für 10 Minuten nach Benzoctamin ist der besseren Übersicht wegen weggelassen. 20 Minuten nach Benzoctamin zeigt sich gegenüber der Ausgangskurve (vor Medikation) eine geringfügige Linksverschiebung und Abflachung der CO_2-Antwortkurve. Nach Pentazocin kommt es zu einer ausgeprägten Rechtsverschiebung (nach 5 Minuten mehr als nach 30 Minuten) und zu einer deutlichen Abflachung der CO_2-Antwortkurve im Sinne der Atemdepression.

In Abb. 3, S.13 , sind die Informationen der CO_2-Antwortkurven aufgegliedert.

Abb. 3a zeigt den Verlauf des PCO_2-Wertes vor und nach Benzoctamin und Pentazocin, bei dem das AMV 20 l beträgt (= Schnittpunkt der CO_2-Antwortkurve mit der 20 l-AMV-Linie). Wie ersichtlich steigt der PCO_2-Wert nach Pentazocin deutlich an.

In Abb. 3b ist die Steigung der CO_2-Antwortkurve (l/Min./mm Hg) vor und nach Benzoctamin und Pentazocin aufgeführt. Die Steigung ist das Maß für die CO_2-Empfindlichkeit des Atemzentrums (Verhältnis von Ventilationszunahme zu CO_2-Partialdruckzunahme). Die Änderung der Steigung nach Benzoctamin ist nur gering, nach Pentazocin kommt es zu einer deutlichen

Abnahme der Steigung der CO_2-Antwortkurve.

In Abb. 3c ist zusätzlich die Atemfrequenz bei AMV von 20 l vor und nach Benzoctamin und Pentazocin dargestellt.

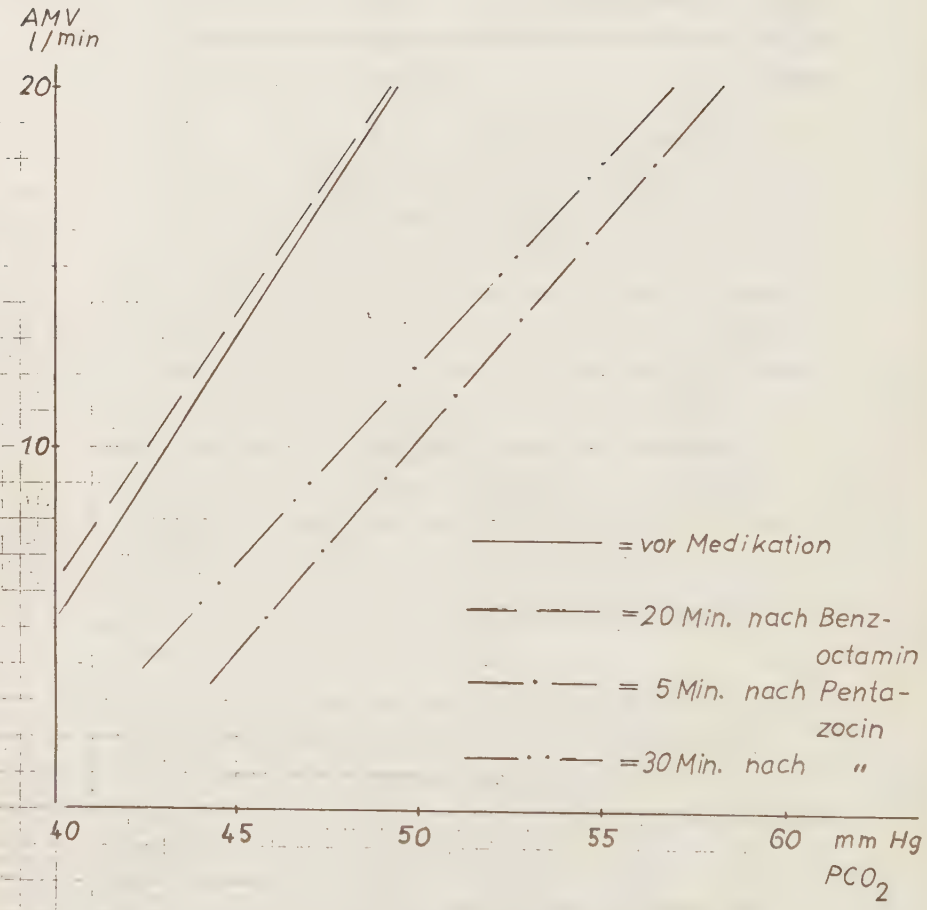


Abb.2: Die gemittelten CO_2-Antwortkurven (n=9) vor und nach Benzoctamin (10 mg) und Pentazocin (1mg/kg/KG). 20 Min. nach Benzoctamin ist nur eine geringe Veränderung zu erkennen. Die ausgeprägte Rechtsverschiebung und Abflachung der CO_2-Antwortkurven nach Pentazocin zeigt eine deutliche Atemdepression.

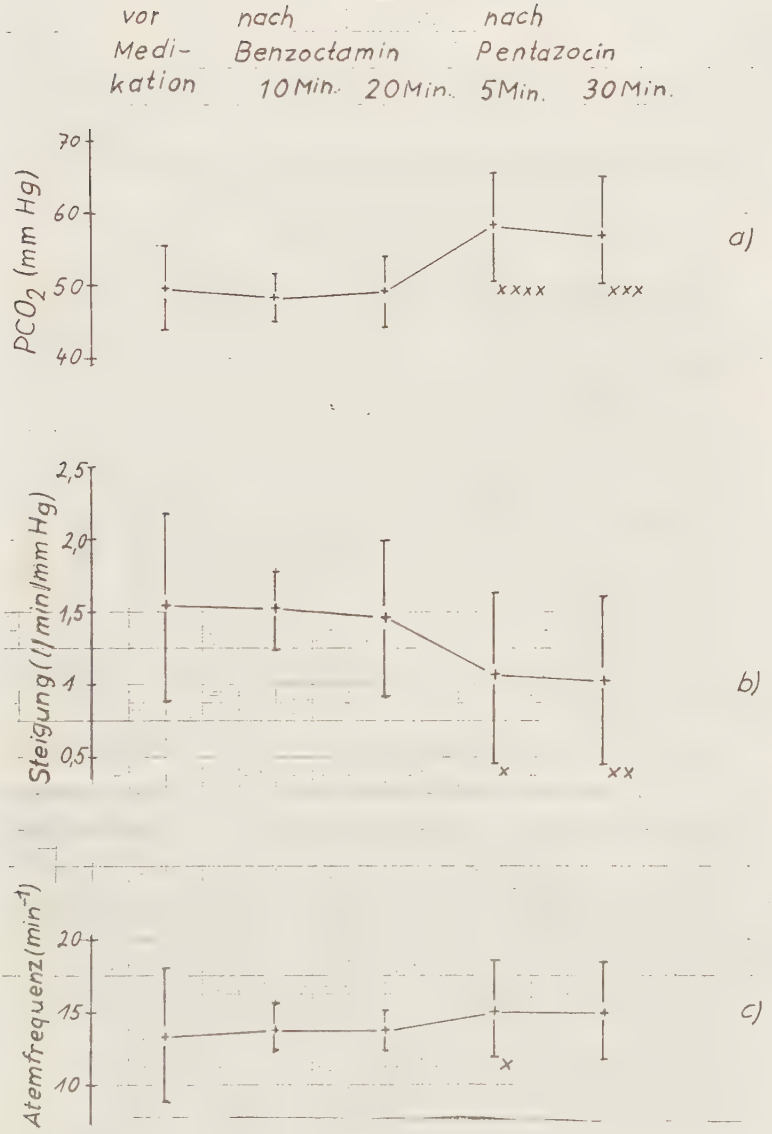


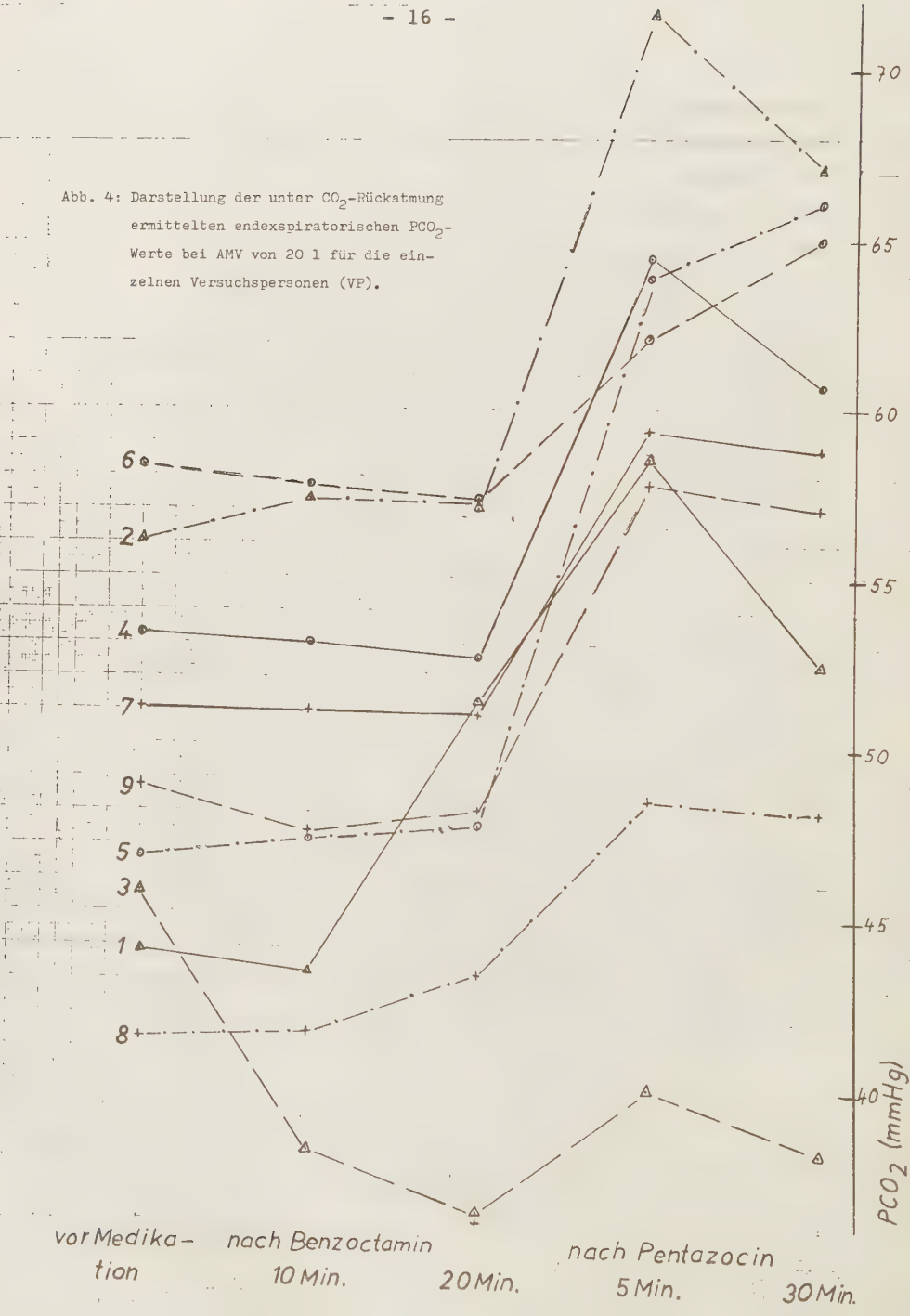
Abb. 3: a) zeigt den gemittelten endexspiratorischen PCO_2-Wert bei 20 l AMV ; b) zeigt die mittlere Steigung der CO_2-Antwortkurven; c) zeigt die gemittelte Atemfrequenz bei 20 l AMV.
Signifikanzprüfung:
xxxx = $p < 0{,}003$ xxx = $p < 0{,}01$
xx = $p < 0{,}025$ x = $p < 0{,}05$
| = Standardabweichung

3.2. Die endexspiratorischen PCO_2-Werte bei AMV von 20 l vor und nach Benzoctamin und Pentazocin

Abb. 4, S.16, zeigt die graphische Darstellung der endexspiratorischen PCO_2-Werte bei AMV von 20 l vor und nach Benzoctamin und Pentazocin für die einzelnen Versuchspersonen. In Tab. 1, S.17, sind die entsprechenden PCO_2-Werte aufgeführt. Im unteren Teil der Tabelle erscheinen die Mittelwerte und die Ergebnisse des t-Testes. Die unter CO_2-Rückatmung vor Medikation ermittelten PCO_2-Werte bei 20 l AMV liegen zwischen 41,3 mm Hg (VP 8) und 58,3 mm Hg (VP 6). Die große Spannweite erklärt sich daraus, daß schon bei Luftatmung von Person zu Person und bei gleicher Person von Zeit zu Zeit der arterielle PCO_2 zwischen den Grenzwerten von 35 - 45 mm Hg schwanken kann. Ebenso ist auch die Empfindlichkeit des Atemzentrums auf CO_2 ohne medikamentöse Einwirkung breiten Schwankungen unterworfen (zwischen 1,5 bis 3 l Ventilationszunahme pro mm Hg PCO_2-Anstieg). Das hat zur Folge, daß bei niedrigem Ausgangs-PCO_2 und hoher CO_2-Empfindlichkeit schon bei einem relativ niedrigen PCO_2 20 l AMV erreicht werden. Entsprechendes gilt bei hohem Ausgangs-PCO_2 und niedriger CO_2-Empfindlichkeit. Die CO_2-Empfindlichkeit hängt u.a. von hormonellen Einflüssen ab. Progestereon und Noradrenalin z.B. erhöhen die CO_2-Empfindlichkeit. Zyklusabhängige CO_2-Empfindlichkeitsänderungen des Atemzentrums sind bekannt. In der Schwangerschaft kommt es zu einer Hyperventilation mit ausgeprägter Senkung der arteriellen PCO_2. [23]

Nach Benzoctamin zeigen nur VP 1 und VP 3 größere PCO_2-Verschiebungen (mehr als 5 %). Bei VP 1 kommt es 20 Minuten nach Benzoctamin zu einem PCO_2-Anstieg auf 51,3 mm Hg (+ 17 %).
Bei VP 3 kommt es auffälligerweise nach Benzoctamin zu einer ausgeprägten negativen PCO_2-Verschiebung. Der PCO_2 fällt von 45,6 auf 38,05 mm Hg (10 Min. nach Benzoctamin) und auf 36,36 mm Hg (20 Min. nach Benzoctamin). Verglichen mit den nach Benzoctamingabe erhaltenen Werten tritt nach Pentazocin auf bei VP 3 eine typische Atemdepression auf. Dabei erreicht jedoch der PCO_2 mit 40 mm Hg (5 Min. nach Pentazocin) und mit 38,2 mm Hg (30 Min. nach Pentazocin) nicht den Ausgangswert (45,6 mm Hg); d.h. die benzoctaminbedingte Atemstimulation ist bei dieser VP größer als die pentazocinbedingte Atemdepression. Die Atemstimulation war bei dieser VP begleitet von einer euphorischen psychischen Veränderung. Nach Pentazocin kommt es bei allen Versuchspersonen zu einer positiven PCO_2-Verschiebung, bei VP 3 jedoch nur gegenüber dem Wert nach Benzoctamin, wie oben aufgeführt. Das Ausmaß der PCO_2-Verschiebungen liegt nach 5 Minuten zwischen 3,8 und 17,22 mm Hg (6,5 und 36,9 %) und nach 30 Minuten zwischen 6,7 und 19,42 mm Hg (11,5 und 41,6 %). Im Mittel sind die PCO_2-Verschiebungen nach Benzoctamin gering und nicht signifikant, nach Pentazocin tritt mit 9,07 mm Hg nach 5 Minuten und 7,63 mm Hg nach 30 Minuten eine deutliche und signifikante PCO_2-Verschiebung ein.

Abb. 4: Darstellung der unter CO_2-Rückatmung ermittelten endexspiratorischen PCO_2-Werte bei AMV von 20 l für die einzelnen Versuchspersonen (VP).



VP	vor Medikation	nach Benzoctamin nach 10'	nach 20'	nach Pentazocin nach 5'	nach 30'
1 a)	43,83	43,30	51,30	58,76	52,46
b)		-0,53(-1,2)	7,47 (17)	14,93 (34,1)	8,63 (19,7)
2 a)	56,08	57,30	57,20	71,70	67,10
b)		1,22(2,2)	1,12 (2,0)	15,62 (27,9)	11,02 (19,7)
3 a)	45,60	38,05	36,36	40,00	38,20
b)		-7,55(-16,6)	-9,24(-20,3)	-5,6 (-12,3)	-7,4 (-16,2)
4 a)	53,25	53,00	52,60	64,50	60,70
b)		-0,25(-0,5)	-0,65(-1,2)	11,25(21,1)	7,45 (14,0)
5 a)	46,68	47,20	47,60	63,90	66,10
b)		0,52(1,1)	0,92(2,0)	17,22(36,9)	19,42 (41,6)
6 a)	58,30	57,70	57,30	62,10	65,00
b)		-0,6(-1,0)	-1,0(-1,7)	3,8 (6,5)	6,7 (11,5)
7 a)	51,01	51,00	50,90	59,35	58,80
b)		-0,01(-0,02)	-0,11(-0,2)	8,34(16,3)	7,79 (15,3)
8 a)	41,30	41,50	43,26	48,40	48,10
b)		0,2 (0,5)	1,96(4,7)	7,1 (17,2)	6,8 (16,5)
9 a)	48,78	47,41	48,07	57,75	57,03
b)		-1,37(-2,8)	-0,71(-1,5)	8,97(18,4)	8,25 (16,9)
Mittelwerc					
a)	49,43	48,50	49,40	58,50	57,06
b)		-0,93	-0,03	9,07	7,63
S_D	5,70	2,59	4,32	7,03	6,89
$S_{\overline{D}}$		0,86	1,44	2,34	2,30
t		1,08	0,02	3,87	3,22
P		<0,20	<0,5	$<0,003^x$	$<0,01^x$

Tab. I: Die Endexspiratorischen PCO_2-Werte bei AMV von 20 l vor und nach Benzoctamin und Pentazocin (Spalte a). In Spalte b) sind die jeweiligen PCO_2-Verschiebungen zum Wert vor Medikation und deren prozentualer Wert (in Klammern) aufgeführt.
(Dosis: 10 mg Benzoctamin i.m. und 1 mg/kg/KG Pentazocin i.v.)

S_D = Standardabweichung

$S_{\overline{D}}$ = Standardfehler

x = signifikant

3.3. Die Steigungen der CO_2-Antwortkurven vor und nach Benzoctamin und Pentazocin

Abb. 5, S.20, zeigt den Verlauf der Steigungen der CO_2-Antwortkurven der einzelnen Versuchspersonen vor und nach Benzoctamin und Pentazocin.

In Tab. II, S.21, sind die Werte der Steigungen der CO_2-Antwortkurven aufgeführt, in Spalte a) der Absolutwert, in Spalte b) die Änderung der Steigung zum Ausgangswert. Im unteren Teil der Tabelle sind die Mittelwerte der Steigungen und der t-Test mit Signifikanzprüfung der Steigungsänderungen aufgeführt.

Die Steigungen haben die Dimension l/Min./mm Hg. Negative Werte der Steigungsänderungen bedeuten Atemdepression (=Empfindlichkeitsabnahme des Atemzentrums), positive Werte entsprechend umgekehrt.

Tabelle II a zeigt die prozentuale Steigungsänderung zum Ausgangswert.

Vor Medikation beträgt die mittlere Steigung der CO_2--Antwortkurven 1,56 l/Min./mm Hg. Die Abnahme der Steigung beträgt im Mittel nach Benzoctamin nach 10 Min. 0,02 l/Min./mm Hg und nach 20 Minuten 0,10 l/Min./mm Hg (ohne Signifikanz), nach Pentazocin nach 5 Minuten 0,4 l/Min./mm Hg und nach 30 Minuten 0,45 l/Min./mm Hg (mit Signifikanz).
Wie aus Tab. II und IIa hervorgeht, ist der Verlauf der Steigungen sehr viel variabler und schlechter reproduzierbar als der Verlauf der PCO_2-Verschiebungen. Es besteht eine größere relative Standardabweichung. Insofern sind auch die Einzelwerte schwieriger zu interpretieren. Nur bei VP 3 und VP 7 besteht nach Pentazocin eine Steilheitszunahme, bezogen auf den Ausgangswert.

Auch 20 Minuten nach Benzoctamin zeigen diese beiden Versuchspersonen die höchste Steilheitszunahme mit 26,74 % (VP 3) und 48,1 % (VP 7), bezogen auf den Ausgangswert. Bezogen auf den Wert von 20 Minuten nach Benzoctamin nimmt die Steigung nach 5 Minuten und nach 30 Minuten nach Pentazocin jedoch ab. Hier scheint das Benzoctamin eine deutliche Zunahme der CO_2-Empfindlichkeit bewirkt zu haben, die die pentazocinbedingte Empfindlichkeitsabnahme überwiegt. Bei VP 3 zeigt der Verlauf der Steigung also analoges Verhalten zum Verlauf der PCO_2-Verschiebungen. Hervorzuheben ist, daß die Steilheitsabnahme nach Pentazocin sowohl nach 5 als auch nach 30 Minuten bei jeweils zwei Versuchspersonen 50 % übersteigt, (VP 5 und 8), wobei allerdings VP 8 einen an der oberen Grenze der Norm liegenden Ausgangswert der Steigung hatte.

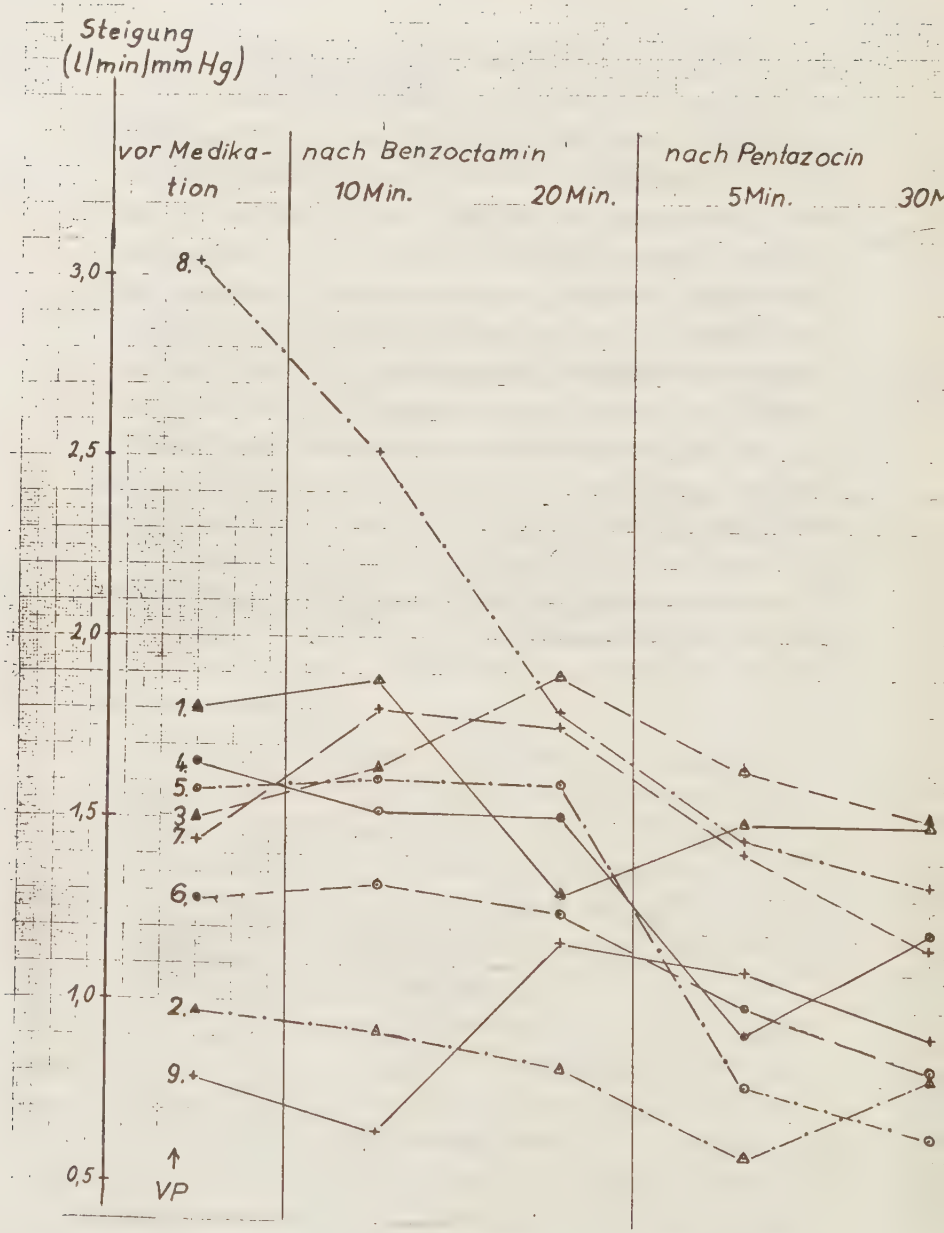


Abb. 5: Graphische Darstellung der Steigungen der CO_2-Antwortkurven für die einzelnen Versuchspersonen.

VP		vor Medikation	nach Benzoctamin nach 10 Min.	nach Benzoctamin nach 20 Minuten	nach Pentazocin nach 5 Minuten	nach Pentazocin nach 30 Minuten
1	a)	1,80	1,87	1,30	1,50	1,50
	b)		0,07 (-3,9)	-0,5 (-27,8)	-0,3 (-16,7)	-0,3 (-16,7)
2	a)	0,97	0,92	0,83	0,60	0,82
	b)		-0,05 (-5,2)	-0,14 (-14,4)	-0,37(-38,1)	-0,15(-15,5)
3	a)	1,50	1,64	1,90	1,65	1,52
	b)		0,14 (9,3)	0,4 (26,7)	0,15 (10,0)	0,02 (1,3)
4	a)	1,65	1,52	1,51	0,93	1,21
	b)		-0,13 (-7,9)	-0,14 (-8,5)	-0,72 (-43,6)	-0,44 (-26,7)
5	a)	1,58	1,61	1,60	0,79	0,66
	b)		0,03 (1,9)	0,02 (1,3)	-0,79 (-50,0)	-0,92 (-58,2)
6	a)	1,28	1,32	1,25	1,02	0,84
	b)		0,04 (3,1)	-0,03 (-2,3)	-0,26 (-20,3)	-0,44 (-34,4)
7	a)	0,79	0,65	1,17	1,10	0,93
	b)		-0,14 (-17,7)	0,38 (48,1)	0,31 (+39,2)	0,14 (17,7)
8	a)	3,04	2,51	1,80	1,46	1,34
	b)		-0,53 (-17,4)	-1,24 (-40,8)	-1,58 (-52,0)	-1,7 (-56,0)
9	a)	1,44	1,80	1,76	1,42	1,17
	b)		0,36 (25,0)	0,32 (22,2)	-0,02 (-1,4)	-0,27(-18,8)
Mittelwert	a)	1,56	1,54	1,46	1,16	1,11
Mittelwert	b)	-	-0,023	-0,103	-0,40	-0,45
S_D		0,64	0,243	0,517	0,57	0,56
$S_{\bar{D}}$		-	0,081	0,172	0,19	0,19
t		-	0,29	0,60	2,08	2,42
p		-	$< 0,49$	$< 0,30$	$< 0,05^x$	$< 0,025^x$

Tab. II: Die Steigungen der CO_2-Antwortkurven (l/Min./mm Hg). In Spalte a) sind die Absolutwerte aufgeführt, in Spalte b) die Änderungen zum Ausgangswert, in den Klammern die prozentuale Änderung zum Ausgangswert.

x = signifikant

3.4. Atemfrequenz bei 20 l AMV vor und nach Benzoctamin und Pentazocin

In Abb. 6, S.23 , ist der Verlauf der Atemfrequenz bei Ventilation von 20 l/Min. vor und nach Benzoctamin und Pentazocin graphisch dargestellt.
In Tab. III, S.24, sind die Atemfrequenzen (Spalte a) und die Frequenzänderungen zum Ausgangswert (Spalte b) aufgeführt. Im unteren Teil der Tabelle sieht man die mittlere Atemfrequenz und die Ergebnisse des t-Testes. Nach Benzoctamin erfolgt ein geringer Anstieg der Atemfrequenz (nach 10 Minuten 0,25/Min. nach 20 Minuten 0,5/Min. (ohne Signifikanz). Nach Pentazocin erfolgt mit 1,94/Min. nach 5 Minuten und mit 1,72/Min. nach 30 Minuten ein deutlicher Frequenzanstieg, der 5 Minuten nach Pentazocin auch Signifikanz aufweist.

Nur bei VP 5 verhält sich die Atemfrequenz nach Pentazocin gegenläufig und fällt ab.

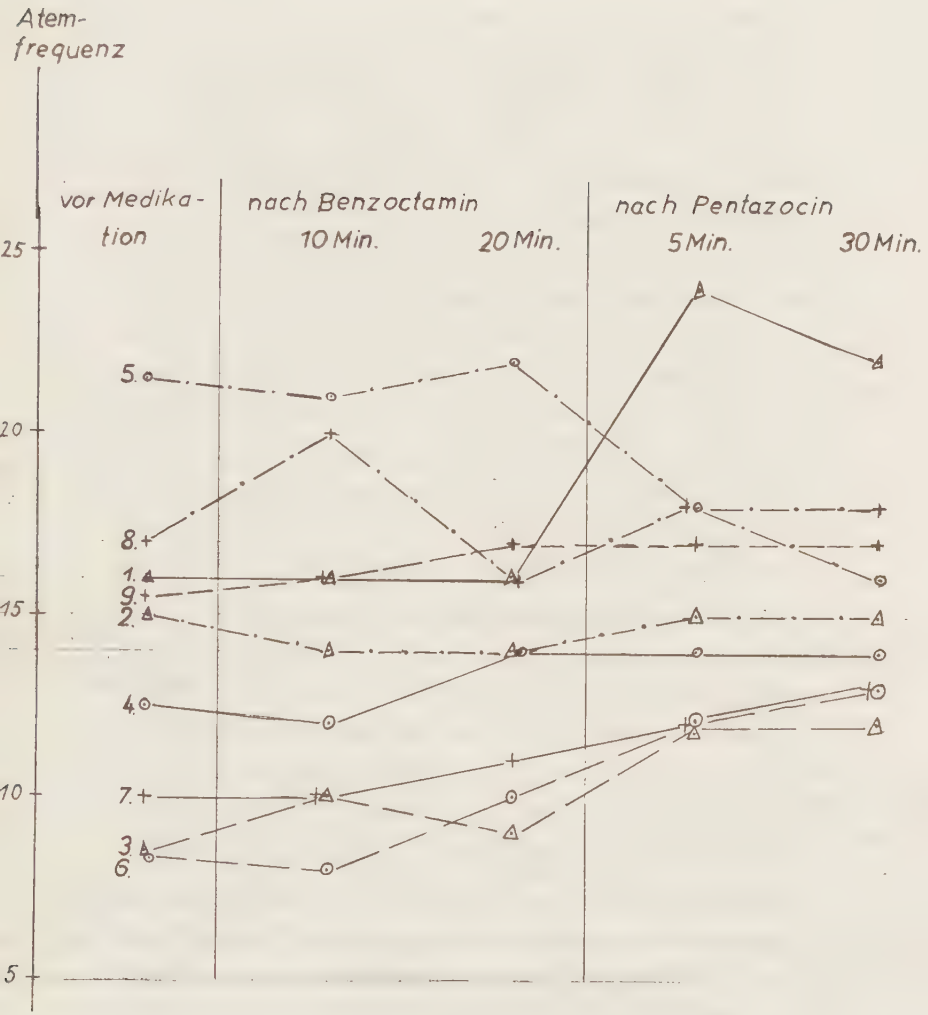


Abb. 6: Graphische Darstellung der Atemfrequenz bei 20 l AMV unter CO_2-Rückatmung.

VP		vor Medikation	nach Benzoctamin nach 10 Minuten	nach Benzoctamin nach 20 Minuten	nach Pentazocin nach 5 Minuten	nach Pentazocin nach 30 Minuten
1	a)	16	16	16	24	22
	b)		-	-	8 (50)	6 (-37,5)
2	a)	15	14	14	15	15
	b)		-1 (-6,7)	-1 (-6,7)	-	-
3	a)	8,5	10	9	12	12
	b)		1,5(17,6)	0,5 (5,9)	3,5 (41,2)	3,5 (41,2)
4	a)	12,5	12	14	14	14
	b)		-0,5 (-4,0)	1,5 (12)	1,5 (12)	1,5 (12)
5	a)	21,5	21	22	18	16
	b)		-0,5 (-22)	0,5 (+2)	-3,5 (-16,3)	-5,5(-25,6)
6	a)	8,5	8	10	12	13
	b)		-0,5 (-5,9)	1,5 (17,6)	3,5 (41,2)	4,5 (53,0)
7	a)	10	10	11	12	13
	b)		-	1 (10)	2 (20)	3 (30)
8	a)	17	20	16	18	18
	b)		3 (17,6)	-1 (-5,9)	1 (-11,8)	1 (-11,8)
9	a)	15,5	16	17	17	17
	b)		0,5 (3,2)	1,5 (9,7)	1,5 (9,7)	1,5 (9,7)
Mittelwert	a)	13,83	14,11	14,33	15,77	15,55
Mittelwert	b)	-	0,28	0,5	1,94	1,72
S_D		4,34	1,25	1,0	3,09	3,29
$S_{\overline{D}}$		-	0,42	0,33	1,03	1,1
t		-	0,67	1,50	1,9	1,57
p		-	$<0,3$	$<0,1$	$<0,05^x$	$<0,1$

Tab. III: Die Atemfrequenz/Min. bei AMV von 20 l,
Spalte a) zeigt jeweils die Absolutwerte,
Spalte b) die Änderung zum Ausgangswert
und in Klammern deren relativen Wert.

x = signifikant

3.5. Vergleich mit den CO_2-Antwortkurven nach alleiniger Pentazocingabe (Untersuchung von Baczko/Schiffmann)

Wie bereits oben erwähnt, hatten die gleichen Versuchspersonen an einer Untersuchungsreihe teilgenommen, in der CO_2-Antwortkurven nach i.v. Gabe verschiedener Analgetika, u.a. auch nach alleiniger Pentazocingabe, ermittelt wurden. In dieser Untersuchungsreihe wurde Pentazocin allerdings in einer anderen Dosierung als in der eigenen Untersuchungsreihe getestet. (0,43 mg/kg KG = 30 mg/70 kg), da es zu den übrigen Analgetika in äquipotenter Dosierung vorliegen sollte. Zum Vergleich wurden die relativen PCO_2-Verschiebungen bei AMV von 20 l herangezogen. Die Steigungen für CO_2-Antwortkurven waren wegen der größeren Variationsbreite für einen Vergleich nicht geeignet.

Tab. IV, S.27, zeigt die PCO_2-Werte bei 20 l AMV vor und 5 Minuten und 30 Minuten nach Pentazocin (Spalte a), sowie die absoluten (Spalte b) und relativen (Spalte c) PCO_2-Verschiebungen. Im unteren Teil der Tabelle ist der dazugehörige t-Test für gepaarte Daten aufgeführt. Die mittlere PCO_2-Verschiebung beträgt nach 5 Min. 7,52 und nach 30 Min. 5,59 mm Hg und ist signifikant.

Der Mittelwert der PCO_2-Werte vor Medikation dieser Untersuchung differiert nur gering (0,87 mm Hg) von dem Mittelwert der PCO_2-Werte der eigenen Untersuchung (s.Tab.I). Im Einzelfall differieren die PCO_2-Werte erheblich, worin sich eine veränderte individuelle Empfindlichkeit ausdrückt.
In Tab. V, S.28, sind die relativen PCO_2-Verschiebungen nach Pentazocin (Spalte a) und der Kombination Benzoctamin/Pentazocin (Spalte b) für die Zeit nach 5 Minuten und

30 Min. aufgeführt, Spalte c) zeigt jeweils die Differenz der PCO_2-Verschiebungen der beiden Untersuchungsreihen. Dabei zeigt sich nur bei VP 1, 3 und 5 eine größere Differenz der relativen PCO_2-Verschiebung der beiden Untersuchungsreihen. Bei den übrigen Probanden beträgt die Differenz nach oben und unten nicht mehr als 5 %. Das bedeutet, daß bei 5 Versuchspersonen nach Benzoctamin/Pentazocin (mit Pentazocindosis von 1 mg/kg KG) etwa die gleiche Atemdepression auftritt wie nach Pentazocin allein (bei einer Dosis von 0,43 mg/kg KG).

Bei VP 1 und 5 ist die PCO_2-Verschiebung nach 5 Min. mit 24,1 bzw. 31,7 und nach 30 Min. mit 13,6 bzw. 44,8 % nach der Kombination größer als nach Pentazocin allein, während bei VP 3 die PCO_2-Verschiebung nach 5 Min. mit -26,7 % und nach 30 Min. mit -23,1 % nach der Kombination geringer ist als nach Pentazocin allein.

In Tab. VI sind die mittleren PCO_2-Verschiebungen der beiden Untersuchungsreihen und deren Relativwerte gegenübergestellt. Für den Vergleich nach 5 Min. standen nur die Werte von acht VP zur Verfügung.

Aus Tab. VI geht hervor, daß der mittlere PCO_2-Anstieg nach Benzoctamin/Pentazocin nach 5 Min. nur um 3,2 % und nach 30 Min. nur um 4,3 % höher war als nach Pentazocin allein, obwohl die Pentazocindosis bei der Kombination 2,3 mal so groß war.

VP	vor Pentazocin	5 Min. nach Pentazocin a)	b)	c)	30 Min. nach Pentazocin a)	b)	c)
	PCO_2	PCO_2	PCO_2-Diff.	%	PCO_2	PCO_2-Diff.	%
1	46,6	51,27	4,67	10	49,42	2,82	6,1
2	55,78	70,97	15,19	27,2	67,31	11,53	20,7
3	49,59	56,73	7,14	14,4	53,01	3,42	6,9
4	52,24	64,91	12,67	24,3	61,57	9,33	17,9
5	49,41	51,98	2,57	5,2	47,81	-1,60	-3,2
6	49,56	54,19	4,63	9,3	54,52	4,96	10
7	51,72	59,34	7,62	14,7	55,94	7,66	14,8
8	44,67	50,36	5,69	12,7	49,80	5,13	11,5
9	53,17	-	-	-	63,64	10,47	19,7
Mittel	50,3		7,52			5,59	
S_D	3,4		4,31			4,18	
$S_{\bar{D}}$			1,52			1,39	
t			4,94			4,01	
P			< 0,0025 x			< 0,005 x	

S_D = Standardabweichung
$S_{\bar{D}}$ = Standardfehler
x = signifikant

Tab. IV

Endexpiratorische PCO_2-Werte (mmHg) bei AMV von 20 l/Min. nach i.V. Pentazocin-Injektion (Dosis: 0,43 mg/kg KG = 30 mg/70 kg KG). (Spalte a), Spalte b) zeigt die PCO_2-Verschiebung zum Ausgangswert, Spalte c) den entsprechenden Prozentwert.

(Werte aus der Untersuchung von Baczko / Schiffmann, Düsseldorf)

	% PCO_2 nach 5 Min.			% PCO_2 nach 30 Min.		
	Pentazocin	Kombination	Differenz	Pentazocin	Kombination	Differenz
1	10	34,1	24,1	6,1	19,7	13,6
2	27,2	27,9	0,7	20,7	19,7	- 1,0
3	14,4	-12,3	-26,7	6,9	-16,2	-23,1
4	24,3	21,1	- 3,2	17,9	14,0	- 3,9
5	5,2	36,9	31,7	-3,2	41,6	44,8
6	9,3	6,5	-2,8	10,0	11,5	1,5
7	14,7	16,3	1,6	14,8	15,3	0,5
8	12,7	17,2	4,5	11,5	16,5	5,0
9	-	18,4	-	19,7	16,9	-2,8
Mittel			3,7			**3,8**
S_D			17,8			18,2

Tab. V: Gegenüberstellung der relativen endexspiratorischen PCO_2-Änderungen(Δ % PCO_2 bei n = 9 von 20 Min. nach Pentazocin (0,43 mg/kg KG) und nach der Kombination Benzoctamin-Pentazocin (10 mg Benzoctamin, 1 mg Pentazocin / kg KG). In der Differenz-Spalte bedeuten die positiven Prozentzahlen das Überwiegen des PCO_2-Anstieges nach der Kombination Benzoctamin-Pentazocin gegenüber Pentazocin allein bei den verschiedenen, jeweils oben angegebenen Dosierungen. Die negativen Prozentzahlen bedeuten ein Überwiegen des PCO_2-Anstieges nach Pentazocin alleine gegenüber der kombinierten Anwendung.

	Pentazocin (0,43 mg/kg/KG)		Benzoctamin (10 mg) - Pentazocin (1 mg/kg/KG)	
	vor Medikation	PCO_2-Anstieg	vor Medikation	PCO_2-Anstieg
nach 5' (n = 8) (Ø VP 9)	49,95	7,52 = 15,1 %	49,51	9,08 = 18,3 %
	Im Mittel war nach 5 Min. der PCO_2-Anstieg nach Benzoctamin/Pentazocin um 3,2 % höher als nach Pentazocin allein.			
nach 30' (n = 9)	50,3	5,59 = 11,1 %	49,43	7,63 = 15,4 %
	Im Mittel war nach 30 Min. der PCO_2-Anstieg nach Benzoctamin/Pentazocin um 4,3 % höher als nach Pentazocin allein. Die PCO_2-Werte sind in mm Hg angegeben.			

Tab. VI: Vergleich des mittleren PCO_2-Anstieges nach der Kombination Benzoctamin/Pentazocin (PCO_2-Werte aus Tab.I) und nach alleiniger Pentazocingabe (PCO_2-Werte aus Tab.IV). Der obere Teil der Tabelle zeigt die Werte für 5 Min. nach Pentazocininjektion, der untere Teil die Werte für 30 Min. nach Pentazocininjektion.

3.6. Änderung der subjektiven Atemanstrengung nach Benzoctamin und Pentazocin

Mit ansteigendem PCO_2 (> 50 mm Hg) wurde die Atmung während der Rückatmungsversuche subjektiv als belastend und zwanghaft (= Dyspnoe) empfunden. Nach Angabe der Versuchspersonen wurde die Dyspnoe bei den Rückatmungsversuchen zur Ermittlung des Ausgangswertes von PCO_2 bei 20 l AMV (vor Medikation) am stärksten empfunden.

Nach Benzoctamin war die Atemanstrengung für die einzelnen Probanden in unterschiedlichem Ausmaß weniger belastend. Diese Erleichterung trat insbesondere bei VP 3 auf, was mit der objektiven Atemstimulation, wie sie sich in der CO_2-Antwortkurve zeigt, übereinstimmt.

Nach Pentazocininjektion klagten nur noch zwei Versuchspersonen über Dyspnoe, wobei diese geringer war als in den Rückatmungsversuchen vor der Medikation, obwohl die PCO_2-Werte bei gleichbleibendem AMV (20 l) höher waren.

3.7. Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz vor und nach Benzoctamin und Pentazocin

Blutdruck und Pulsfrequenz wurden vor und nach jedem Rückatmungsversuch gemessen, bzw. abgelesen. Die Herzfrequenz stieg im Verlauf des einzelnen Rückatmungsversuches um 10 bis 15 Schläge pro Minute an, sowohl in den Versuchen vor Medikation als auch nach Benzoctamin. Nach Pentazocininjektion war die Ausgangsfrequenz leicht erhöht (5 bis 10 Schläge pro Minute). Die Steigerung während des Rückatmungsversuches nach Pentazocin war mit 15 bis 20 Schlägen pro Minute etwas höher, was dem höheren PCO_2-Anstieg und der dadurch bedingten Kreislaufstimulation entsprechen würde. Auffallend war nach Pentazocin eine deutliche Reduktion der respiratorischen Arrhythmie (silenter Verlauf der Pulskurve). Analog der Herzfrequenzsteigerung kam es zu einer Blutdruckamplitudensteigerung im Verlauf der einzelnen Rückatmungsversuche um durchschnittlich 10 bis 20 mm Hg. Diese Kreislaufeffekte sind durch die mit dem PCO_2-Anstieg verbundene Sympathikustonuserhöhung zu erklären (mit der Folge von Herzfrequenz-, Herzzeitvolumen- und Blutdruckanstieg). Die lokal vasodilatierende Wirkung des CO_2 senkt den peripheren Widerstand, so daß der diastolische Blutdruck nicht ansteigt.
Nach Pentazocin war das Ausgangsniveau des Blutdrucks bei sechs von neun Versuchspersonen um durchschnittlich circa 20 mm Hg erhöht, systolisch wie diastolisch. Bis zum Ende der Rückatmungsversuche war der systolische Blutdruck um circa 25 bis 30 mm Hg weiter angestiegen, während der diastolische etwa gleich blieb.

3.8. Nebenreaktionen während der Versuche

Etwa 20 Minuten nach der i.m. Injektion von 10 mg Benzoctamin (in einem Fall 15 mg) trat ein im einzelnen unterschiedlicher, im Mittel mäßiger sedativer Effekt ein, den man für Patienten präoperativ nicht als ausreichend ansehen würde (vgl. Goldstein und Weiner, 1970).

Bei vier Probanden (VP 1, 2, 6, 9) ließ sich eine eindeutige Sedierung erkennen, vier VP gaben an, sich in ihrem subjektiven Befinden unverändert zu fühlen, eine VP (VP 3) fühlte sich deutlich wacher und stimuliert, was sich auch in der CO_2-Antwortkurve dokumentiert. Die Atemanstrengung wurde, wie oben erwähnt, nach Benzoctamin als geringer empfunden.

Bei der über eine Minute vorgenommenen i.v. Injektion von Pentazocin in der Dosierung von 1 mg/kg KG traten während der Injektion sensorische Begleiterscheinungen auf, wie Zungenbrennen, Wärme- bzw. Kältegefühl im Halsbereich, nach einer halben bis einer Minute kamen Benommenheit (VP 9,5),Müdigkeit (VP 3), Fixationsstörungen der Augen (VP 2, 3, 4, 6) und Mundtrockenheit (VP 2, 4, 5, 8, 9) hinzu.

Für die ersten Minuten nach Pentazocininjektion bestand bei drei VP Amnesie. Der sedative Effekt nach Pentazocin war sehr ausgeprägt, die VP schlossen die Augen. Eine VP (9) schlief während des Versuches ein, so daß das System vorübergehend undicht wurde und der Versuch erst nach Wecken erneut durchgeführt werden konnte.

Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen und Hautrötung wurden nicht beobachtet. Die Orthostase wurde nicht geprüft. Die Probanden lagen während des Versuches auf einer Trage. Bei Versuchsende (ca. zwei Stunden nach Pentazocininjektion) traten jedoch keine auffälligen orthostatischen Störungen auf. Bei Entlassung - circa 2 Stunden nach Pentazocininjektion - waren alle VP wieder orientiert und gehfähig.
Acht VP empfanden die Wirkung von Benzoctamin/Pentazocin als angenehm, nur VP 8 empfand den Zustand psychisch eher als unangenehm.

4. Diskussion

Betrachtet man die durchschnittliche Atemdepression, beurteilt nach der mittleren PCO_2-Verschiebung (vgl. Tab.I, S.17) und der mittleren Steigungsänderung der CO_2-Antwortkurven (vgl. Tab.II, S.21) nach Benzoctamin/Pentazocin, so könnte man von diesen beiden Medikamenten her eine Spontanatmung bei der Fortral-kombinationsanästhesie noch als vertretbar ansehen. Im Einzelfall liegen aber mit PCO_2-Anstieg von über 40 % und Abnahme der Steigung bis über 55 % vom Ausganswert z.T. erheblich über dem Mittelwert liegende Abweichungen vor. Wegen der z.T. hochgradigen Atemdepression ist eine generelle Empfehlung zur Spontanatmung als gefährlich anzusehen und nicht vertretbar. Zu berücksichtigen ist ferner, daß unter den Bedingungen von Narkose und Operation eine andere Ausgangslage vorliegt als bei dieser Untersuchungsreihe. Bei den Versuchspersonen handelt es sich um gesunde und jüngere Personen, im Fall der Narkose meist um kranke, oftmals ältere Menschen mit oft eingeschränkten kardiopulmonalen Reserven, bei denen u.U. die Atemregulation durch CO_2 eingeschränkt sein kann. Hinzu kommt, daß die atemdepressive Wirkung eines Medikamentes in Narkose verstärkt ist, da wegen des Schlafzustandes die stimulierenden Zuflüsse vom Cortex fehlen und die atemdepressiven Wirkungen anderer Drogen (im Falle der FKA einer erheblichen Einleitungsdosis von Thiopental, 350 - 500 mg), hinzukommen.

Andererseits kann der operationsbedingte Schmerz zu einer erheblichen Atemstimulation führen. Dies ist bei der FKA, die eine relativ oberflächliche Narkose

darstellt - nach Unterbrechung der Lachgaszufuhr wird der Patient sofort wach - sicher häufig der Fall. Jedoch läßt sich die atemstimulierende Wirkung des Operationsschmerzes nicht als konstanter und sicherer Faktor einkalkulieren.
Außerdem ist zu fragen, ob bei einer erheblichen schmerzbedingten Atemstimulation die vegetative Abschirmung des Patienten ausreichend ist.
Die Tatsache, daß die PCO_2-Verschiebung nach Pentazocin bei vorheriger Gabe von Benzoctamin trotz 2,3-facher Pentazocindosis nur unwesentlich größer (< 5 %) ist als nach Pentazocin allein, läßt vermuten, daß Benzoctamin in der Lage ist, die pentazocinbedingte Atemdepression im Mittel auszugleichen, auch wenn es selbst keine größere atemstimulierende Wirkung hat. Im Einzelfall, wie bei VP 1, kann dieser Effekt aber auch fehlen.

Außerdem muß die unterschiedliche Pentazocindosierung in den beiden Untersuchungsreihen berücksichtigt werden, weil die Vergleichbarkeit dadurch eingeschränkt ist. Die Dosiswirkungskurve des Pentazocin verläuft im oberen Bereich (wie bei der Kombination) abgeflacht, (Engineer u. Jennett, 1972), d.h. auch ohne Benzoctamin wäre die Atemdepression bei der hohen Pentazocindosis nicht proportional angestiegen.

Auf jeden Fall läßt sich feststellen, daß Benzoctamin die pentazocinbedingte Atemdepression nicht ungünstig beeinflußt.
Unter den Bedingungen der modernen Anästhesie mit ihrer guten Beatmungstechnik ist eine ausreichende Spontanatmung in Narkose nicht mehr entscheidend für die Brauchbarkeit eines Narkoseverfahrens, da ohnehin meist künst-

lich beatmet wird. Entscheidender ist die sichere und ausreichende Atmung nach Beendigung der Narkose. Hier zeigt Pentazocin (allein oder in Kombination mit Benzoctamin) Vorteile gegenüber anderen Opiaten, wie z.B. Morphin und Dolantin. Pentazocin hat eine kürzere Wirkungszeit als Morphin, wobei die maximale Wirkung von Analgesie und Atemdepression sehr früh erreicht wird und dann rasch abfällt. Daraus resultiert eine bessere Steuerbarkeit. Bei hohen Dosen oder bei Repetition kumuliert Pentazocin nur gering (ceiling-effect) (Davie, Stephen and Scott, 1971, u. Engineer u. Jennett, 1972).
Eine Überdosierung ist mit Naloxon gut antagonisierbar, und es ist nach ausreichender Antagonisierung nicht mit einer Rückkehr der Atemdepression zu rechnen. Durch die geringe Kumulation und durch die verhältnismäßig schnell abklingende Wirkung ist Pentazocin bezüglich der Atemdepression ein relativ sicheres Analgetikum. Weitere Vorteile sind die fehlende Darmparalyse und der fehlende antitussive Effekt, Nebenwirkungen, die z.B. nach Morphin auftreten.
Insofern bietet das Verfahren bei kleineren und mittleren chirurgischen Eingriffen nicht allzu großer Schmerzintensität eine brauchbare Alternative zu anderen Narkoseverfahren, unter der Voraussetzung, daß auf eine generelle Spontanatmung verzichtet wird.
Die Gefährlichkeit, dieses Verfahrens in Spontanatmung durchzuführen, wird bestätigt durch die Ergebnisse von Blutgasanalysen während der FKA. Gött et al. fanden in Einzelfällen bei arteriellen Blutgasanalysen während der FKA PO_2-Abfälle bis unter 50 mm Hg

und PCO_2-Anstiege bis über 80 mm Hg. Bei einem so hohen Wert spricht man bereits von einer CO_2-Narkose.

Bei eigenen arteriellen Blutgasanalysen wurden bei sieben von neun Patienten (keine Risikopatienten) mit mittleren chirurgischen Eingriffen (Varizen, Mammaplastik, Hauttransplantation) bei FKA (O_2 : N_2O = 1 : 3) unter Spontanatmung einmal oder mehrfach arterielle PO_2 - Werte von unter 72 mm Hg gemessen.

Der arterielle PCO_2 zeigte bei sechs Patienten eine Schwankungsbreite von mehr als 6 mm Hg. Mit kontinuierlicher intraoperativer endexspiratorischer Messung der CO_2 - Konzentration (Datex CO_2 - Analyser) konnte eine direkte Abhängigkeit der Ventilation und der endexspiratorischen CO_2 - Konzentration vom chirurgischen Vorgehen festgestellt werden. Das deutet auf eine schmerzstimulierte Ventilation hin.

5. Zusammenfassung

Diese Arbeit untersucht mit Hilfe von CO_2-Antwortkurven an neun jugendlichen gesunden Versuchspersonen die Atemdepression nach Benzoctamin und Pentazocin in der bei der sog. Fortral-Kombinations-Anästhesie empfohlenen Dosierung (10 mg Benzoctamin und 1 mg/kg KG Pentazocin). Dabei war die Fragestellung, ob bei einer Verwendung dieser Medikamente zur Anästhesie (zusammen mit Lachgas) eine Spontanatmung des Patienten ausreichend sei, bzw. ob durch die vorherige Gabe von Benzoctamin die pentazocinbedingte Atemdepression hinreichend aufgehoben werde. Während nach Benzoctamin im Mittel die CO_2-Antwortkurve nicht wesentlich verändert war, zeigte sich nach Pentazocin eine deutliche und signifikante Rechtsverschiebung und Abflachung der CO_2-Antwortkurve im Sinne der Atemdepression. Der Grad der Atemdepression wurde nach der PCO_2-Verschiebung bei AMV von 20 l und nach der Änderung der Steilheit der CO_2-Antwortkurven (=CO_2-Empfindlichkeit) vor und nach Medikation beurteilt.

Im Einzelfall kam es 30 Minuten nach Pentazocin bei AMV von 20 l zu einer Erhöhung des endexspiratorischen PCO_2 bis über 40 % und zu einer Steilheitsabnahme der CO_2-Antwortkurve bis über 50 % gegenüber den entsprechenden Werten vor Medikation.

Da unter klinischen Bedingungen auch pulmonal und cardiovaskulär eingeschränkte Patienten sich befinden, muß eine generelle Empfehlung zur Spontanatmung bei der sog. FKA abgelehnt werden.

Die Vorgabe von Benzoctamin scheint allerdings einen günstigen Effekt auf die pentazocinbedingte Atemdepression zu haben, da die gleichen Versuchspersonen bei alleiniger Pentazocingabe in erheblich geringerer Dosierung (43 % der Dosis) etwa gleiche PCO_2-Verschiebung bei AMV von 20 l aufwiesen wie in der Kombination mit Benzoctamin.

Aus den Ergebnissen der hier durchgeführten Versuche geht hervor, daß nach Benzoctamin und Pentazocin in der bei der FKA verwandten Dosierung eine z.T. erhebliche Atemdepression auftritt, so daß eine ausreichende Spontanatmung des Patienten nicht immer gewährleistet ist. Demnach ist die generelle Empfehlung zur Spontanatmung bei diesem Narkoseverfahren abzulehnen.

6. Literaturverzeichnis

1. Beaver, S.L., Wallenstein R.W.,
Houde A., Rogers:
A comparison of the analgesic effects of pentazocine and morphine in patients with cancer
Clin. Pharmacol. Ther. 7, 740 - 751 (1966)

2. Bellville J.W. and Green J.
The respiratory and subjective effects of pentazocine
Clin. Pharmacol. Ther., 6, 152 - 159 (1964)

3. Bellville J.W. and Forrest W.H.,
Respiratory and subjective effects of d- and l-pentazocine
Clin. Pharmacol. Ther. 2, 142 - 151 (1968)

4. Davie I., Scott D.B. and Stephen G.W.
Respiratory effects of pentazocine and pethidine in patients anaesthetized with halothane and oxygen
Brit. J. Anaesth., 42, 113 - 118 (1970)

5. Davie, I.T., Stephen G.W. and Scott D.B.
The effects of premedication with pentazocine and pethidine on respiration during general anaesthesia
Brit. J. Anaesth., 43, 500 - 505 (1971)

6. Dyrberg V., Henningen P., and Johansen S.H.
The respiratory effects of pentazocine
Acta anaesth. Scandinav. 11, 77 - 84 (1967)

7. Engineer S. and Jennett S.
Respiratory depression following single and repeated doses of pentazocine and pethidine
Brit. J. Anaest. 1972, 44, 795 - 801

8. Gasser J.C. and Bellville J.W.,
Die isolierte und kombinierte Wirkung von Doxapram und Pentazocin auf die Atmung
Anaesthesist 24, 526 - 528 (1975)

9. Gasser I.J. and Bellville J.W.,
The respiratory effects of Hydroxyzine, Diazepam and Pentazocine in man
Anaesthesia, 31, 718 - 723 (1976)

10. Geisler L. und Rost H.-D.,
Untersuchungen über den Einfluß von Tacitin auf die Atmung des Menschen
in: Entspannung - neue therapeutische Aspekte
ein internationales Symposium, St. Moritz, 16.1.1970
CIBA Aktiengesellschaft 1970, S. 56-60

11. Geisler L.S., Rost H.-D. und Vogel F.
Doppelblindstudie über das Verhalten der Atmung nach intravenöser Verabreichung von Tilidin und Pentazocin
Praktische Anästhesie Heft Nr. 2, 1975

12. Gerula G.R. and Keeri-Szanto
Anaesthetic time/dose curves.
VII. experience with pentazocine
Canad. Anaesth. Soc. J. 18, 84 - 92 (1971)

13. Goodman L.S. and Gilman H. (Editors):
The Pharmacological Basis of Therapeutics
Fifth Edition, New York 1975

14. Gött U., Artmann K., Eckes U. und Göbel E.A.
Fortral - Kombinationsanaesthesie bei erhaltener Spontanatmung
Anaesthesiologische Informationen, 19, 166 - 168 (1978)

15. Hamilton R.L., Dundee J.W.
Clarke R.S., Loane W.B., Morrison
J.D.: Studies of drugs given before anaesthesia XIII
Pentazocine and other opiate antagonists
Brit. J. Anaesth. 39 (1967) 647

16. Heinemeyer, G.
Analgetika und Atemdepression
Vortrag, gehalten auf dem 2. Berliner Symposion über
Lokalanaesthesie am 28.10.1977

17. Hovell B.C.
Comparison of buprenorphine, pethidine and pentazocine
für the relief of pain after operation
Brit. J. Anaesth. 49, 913 - 916 (1974)

18. Harvey J.G.
Pentazocine, its place in the development, pharmacology
and use of strong analgesics
Department of Medical Affairs, Sterling-Winthrop Group Ltd.
Surbiton-on-Thames 1973

19. Keats A.S. and Telford J.:
Studies of analgesic drugs.VIII.
Narcotic Antagonist
Analgesia without psychotomimetic effects
J. Pharm. exp. Therap. 1964, 157 - 164

20. Keats A.S., Telford J.:
Studies of analgesic drugs.X.
Respiratory effects of narcotic antagonists
J. pharmacol. Exp. Ther. 151, 126 - 132 (1966)

21. Keats A.S. and Girgis K.Z.,
Respiratory depression associated with
relief of pain by narcotics
Anaesthesiology 29, 1006 - 1013 (1968)

22. Neuhaus G.A. und Kubicki St.K. (Hrsg.),
Pentazocin, ein neuer Weg
Bericht über das Pentazocin-Symposion vom 9.2.1974
in Berlin

23. Piiper J. und Koepchen H.P.,
Atmung
Zweite, überarbeitete Auflage
Gauer/Kramer/Jung, Physiologie des Menschen Bd. 6
Urban und Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1975
S. 230 - 248

24. Read D.:
A. clinical method for assessing the ventilatory
response to carbon dioxide
Australas. Ann. Med. 16, 20 (1967)

25. Seidat K. und Siewert R. - R.
Fortral - Kombinations-Anästhesie
Broschüre der Herstellerfirma Whintrop

26. Strauss P. Junker P., Schartmann J.,
Reichelt W. und Potthoff S.
Erhöhung der Toleranz bei Eingriffen in Lokalanaesthesie
durch Analgosedierung, Vortrag gehalten auf der 56. Jahres-
tagung der Nordwestdeutschen Vereinigung der HNO-Ärzte in
Wolfsburg am 14.10.1973

27. Weis K.H.:
Kritische Bemerkungen über Film und
Broschüre: "Fortral-Kombinations-Anästhesie"
von Dr. med. Seidat
Anaesthesist 26 (1977), 549 - 550

7. An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. M. Zindler für die Überlassung des Themas und für wichtige Hinweise danken.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. J. Arndt für wertvolle Hinweise und für die Möglichkeit, die Untersuchungen an seinem Institut durchzuführen.

Lebenslauf

Am 10. Oktober 1944 wurde ich als sechstes Kind des Oberpostrates Dr. jur. Arthur Freitag und seiner Ehefrau Johanna, geb. Wahlheim in Stuttgart geboren.
Nach Umsiedlung der Familie nach Trier im Jahre 1950 besuchte ich dort von 1951 - 1955 die Volksschule und ab 1955 das humanistische Friedrich-Wilhelm-Gymnasium, wo ich 1964 das Abitur bestand.
Von 1964 - 1966 leistete ich meinen Wehrdienst ab.
Anschließend studierte ich drei Semester Volkswirtschaft. 1967 begann ich mit dem Medizinstudium in Köln. Nach bestandenem Physikum absolvierte ich den klinischen Teil des Studiums an der medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf, wo ich 1974 das Staatsexamen bestand.
Die Medizinalassistentenzeit leistete ich am Lukaskrankenhaus in Neuss ab, und zwar jeweils vier Monate auf Chirurgie, Gynäkologie und innerer Medizin.

Nach einem Jahr chirurgischer Tätigkeit am Kreiskrankenhaus Grevenbroich begann ich dort im April 1976 die Ausbildung zum Facharzt für Anästhesie bei Herrn Dr. med. St. Toth.
Ab 1. Februar 1977 setzte ich meine Facharztausbildung am Institut für Anästhesiologie der Universitätskliniken Düsseldorf fort.
Seit 1970 bin ich verheiratet, ich habe drei Kinder.